

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique d'oto-rhino-laryngologie

Directeur de thèse Dr S. RAUCH, privat-docent

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur A. MONTANDON

**Formes nerveuses
de la mononucléose infectieuse
dans le domaine ORL.**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Robert KRAMER

de

NEW YORK, N.-Y. (U.S.A.)

Thèse No 2375

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique d'oto-rhino-laryngologie

Directeur de thèse Dr S. RAUCH, privat-docent

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur A. MONTANDON

Formes nerveuses de la mononucléose infectieuse dans le domaine ORL.

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Robert KRAMER

de

NEW YORK, N.-Y. (U.S.A.)

Thèse No 2375

**Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956**



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur A. Montandon, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 mai 1956.

Le doyen :
Fernand CHATILLON

Thèse N° 2375

Que le Professeur André Montandon, Directeur de la Clinique d'oto-rhino-laryngologie de Genève, trouve ici l'expression de notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse et pour l'enseignement précieux qu'il nous a offert pendant nos années d'études.

Nous tenons également à adresser au Docteur S. Rauch, Privat-docent d'oto-rhino-laryngologie à la Faculté de médecine de Genève, ainsi qu'au Docteur Isaac Reytan, nos vifs remerciements de nous avoir proposé le sujet de cette thèse et nous avoir guidé avec tant de patiente compréhension dans son élaboration.

A MA MÈRE.

INTRODUCTION

La mononucléose infectieuse a été décrite pour la première fois en 1889 par Pfeiffer sous le nom de fièvre ganglionnaire : depuis lors, de nombreuses observations cliniques et des recherches de laboratoire ont permis de préciser les limites de cette entité clinique. A la fièvre, à l'angine, aux adénopathies et à l'image sanguine caractéristique, des observations nouvelles ont pu faire entrer dans le cadre de cette affection des hépatites, des myocardites et des atteintes du système nerveux central.

Ainsi, depuis 1931, avec Johanson, qui signala une méningite séreuse de la mononucléose infectieuse, puis, avec Epstein et Damashek qui décrivent d'autres complications neurologiques, le syndrome a pris un aspect beaucoup plus complexe. De multiples publications ont vu le jour durant ces deux dernières décades : les manifestations nerveuses qui y sont rapportées font ressortir une extrême diversité des symptômes neurologiques, se superposant aux manifestations habituelles de la maladie ou survenant quelquefois en l'absence de celles-ci ou encore à retardement.

L'ampleur et la durée de ces symptômes sont variables : mais dans la plupart des cas, une guérison survient. Elle est obtenue dans 85 % des cas, à une échéance de quelques jours ou de plusieurs mois. Cependant, des cas mortels ont été rapportés.

Il faut souligner néanmoins la faible incidence des complications nerveuses ; mais celles-ci peuvent être redoutables, puisqu'une partie importante des cas mortels de la M.I., mentionnés dans la littérature, sont attribués à des complications neurologiques.

HISTORIQUE

Pfeiffer décrit en 1889 chez des enfants la "Drüsenfieber" ou fièvre ganglionnaire, dont les symptômes cardinaux sont : fièvre, polyadénopathie et phénomènes généraux.

Neumann, en 1891, publie des cas de lymphadénites idiopathiques.

Baader, en 1920, constate déjà que certaines angines s'accompagnent d'un hémogramme caractéristique : il les désigne sous le nom d'angines monocytaires.

A la même époque (1920), Sprunt et Evans attirent l'attention des cliniciens sur l'existence d'une image sanguine singulière dans les états infectieux cliniquement semblables à ceux décrits par Pfeiffer : une mononucléose sanguine, avec augmentation des monocytes, était presque constamment présente. Dès lors, l'affection prit le nom de mononucléose infectieuse (M.I.).

En 1930, Glanzmann publie une remarquable monographie dans le but de démontrer l'autonomie de ce syndrome clinique. Avant même que les recherches de laboratoire l'aient démontré, il admet que l'affection est causée par un ultravirus après avoir éliminé toute une série d'agents infectieux précédemment mis en cause. Il décrit les principales formes cliniques de l'affection et n'hésite pas à adjoindre à la M.I. certaines méningites lymphocytaires bénignes.

Paul et Bunnell, en 1932, révèlent l'existence de modifications sérologiques dans le sang des malades atteints de M.I., qui permettent de mieux identifier encore l'affection, grâce à une réaction d'agglutination.

Le sérum des patients atteints de M.I., a la propriété d'agglutiner même à de fortes dilutions, des hématies de mouton grâce à des agglutinines hétérophiles. Cette réaction ne se retrouve presque jamais chez les individus normaux, non plus que dans d'autres affections. C'est affirmer du même coup sa quasi spécificité. (2).

A noter que cette réaction d'agglutination est absente dans 20 à 40 % de cas typiques de M.I.

ETIOLOGIE

Il y a quelques années, une dernière étape a été franchie : elle a permis en quelque sorte de prouver que l'agent étiologique est un ultravirus : un filtrat de sang, prélevé chez un malade atteint de M.I., inoculé aux singes, détermine chez l'animal la plupart des symptômes de l'affection, ainsi que les modifications hématologiques caractéristiques : deux chercheurs, Vanderbergh et Lissens réussissent à cultiver l'agent viral sur un milieu à base d'embryon de poulet. Après dix passages à l'animal, ils inoculent le produit de cette culture aux singes Macacus Rhesus, réalisant ainsi tout le tableau clinique et hématologique de la M.I.

Sohier et Lepine parviennent à reproduire chez un homme volontaire la même affection en lui inoculant du sang de singe infecté. Cependant, si l'agent viral a pu être cultivé, il n'a pu être identifié "de visu" jusqu'ici.

EPIDEMIOLOGIE

Des données relatives au mode de transmission de la M.I. et son évolution sont encore peu nombreuses si l'on ne se rapporte qu'aux cas convenablement identifiés.

D'une façon générale, un certain nombre de remarques peuvent être retenues :

- a) L'affection peut survenir en tout lieu du globe terrestre.
- b) Elle atteint surtout les enfants et les adultes jeunes (10 à 30 ans). Elle surviendrait plus fréquemment en milieu hospitalier d'après certains auteurs, mais en réalité, la proportion plus élevée des cas semble s'expliquer par un meilleur diagnostic.
- c) Constatée chez les sujets de races diverses, la M.I. serait plus fréquente chez les blancs que chez les noirs.
- d) Elle n'a pas de caractère saisonnier.
- e) Elle éclate le plus souvent sous la forme de cas sporadiques, mais de petites épidémies ont été décrites, notamment chez les étudiants en médecine.
- f) Apparemment peu contagieuse, l'affection se transmettrait directement d'homme à homme, probablement par voie rhino-phyryngée.

A noter que les formes frustes sont légion et passent le plus souvent inaperçues, l'affection évoluant spontanément et rapidement vers la guérison.

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Il est classique de décrire une forme typique de la M.I. dont les manifestations cliniques permettraient une identification rapide de la maladie : il y a là quelque exagération, puisque plusieurs symptômes sont communs à bien d'autres affections. En outre, la maladie peut évoluer avec une symptomatologie des plus variées : aussi, la clinique ne permet pas de préciser le diagnostic. Les investigations hématologiques et humorales sont nécessaires.

Il convient cependant de rappeler les symptômes principaux de la forme dite "typique" avant de décrire les autres images cliniques possibles.

- a) La forme clinique dite "typique" est caractérisée :
- par un état infectieux fébrile,
 - par une rhino-pharyngite,
 - par une polyadénopathie (cervicale ou généralisée) et splénomégalie,
 - et, enfin, des signes généraux dans lesquels domine l'asthénie.

Si nous développons ces signes cliniques majeurs, nous noterons :

1.- l'angine peut revêtir les aspects les plus divers : érythémateuse, pultacée, ulcéreuse, pseudo-membraneuse ou quelquefois abcès périamygdalien.

2.- les adénopathies sont toujours plus importantes dans la région sous-angulo-maxillaire et latérocervicale, réalisant parfois le cou proconsulaire. Mais elles peuvent être généralisées. Ces adénopathies sont fermes, élastiques, non adhérentes à la peau et aux plans profonds. Elles ne se ramollissent ja-

mais et ne fistulisent point. On ne les retrouve que dans 75 % des cas (statistique de la clinique Mayo).

3.- la splénomégalie que l'on rencontre dans 50 - 75 % des cas, peut être si importante qu'elle peut être décelée à la palpation.

4.- la température généralement assez élevée voisine 39°.

En résumé, dans cette forme typique, une angine traînante, de type variable, accompagnée de polyadénopathie, et réfractaire aux moyens thérapeutiques habituels, fait soupçonner la mononucléose infectieuse. L'examen hématologique et sérologique permettra de préciser le diagnostic.

b) Formes atypiques :

Nous ne retiendrons de ces formes atypiques que celles qui donnent des manifestations neuro-méningées. Dès longtemps, on a tenté de rattacher certains états méningés avec liquide céphalorachidien clair contenant des lymphocytes à la mononucléose infectieuse (Glanzmann).

Puis, toute une série de syndromes neurologiques ont pris place dans le cadre de l'affection.

Ces manifestations sont groupées en 4 catégories :

- 1.- méningite séreuse lymphocytaire bénigne,
- 2.- méningo-encéphalo-myélite,
- 3.- polyradiculo-névrite aiguë, réalisant le syndrome de Guillain-Barré,
- 4.- névrites périphériques (isolées ou associées).

Des recherches dans la littérature s'étendant sur une période de 16 ans (1931-1947) ont amené Bernstein et Wolff à découvrir 28 articles ne relatant que 46 cas de complications neurologiques de la M.I. : il calculèrent l'incidence de ces manifestations qui serait inférieure à 1 %.

Sur 239 cas de M.I., identifiés à l'hôpital Henri Ford, entre 1925-1953, Raftery ne note que 5 cas de complications neurologiques, dont 3 polyradiculonévrites de type Guillain-Barré.

Parallèlement à la diversité des localisations, l'atteinte du système nerveux central peut revêtir les formes les plus variées. Pour s'assurer du diagnostic, il ne suffira pas de

retrouver les symptômes cliniques classiques de l'affection ou l'image hématologique, mais l'appoint des tests sérologiques sera nécessaire, non seulement pour le sang, mais encore pour le L.C.R.

Un certain nombre de publications fort intéressantes, sur les complications neurologiques de la M.I., émanent de cliniciens genevois (Bickel, Mach, Della Santa, 1948) (4 cas).

Un certain nombre de cas de paralysies faciales ont été décrites : Raftery (1934) en cite trois, Gsell deux, Vollmann et Silbermann en rapportent un chacun également. Bernstein a collecté 46 cas, transcrits de la littérature.

1.- Méningite séreuse lymphocytaire.-

Est la manifestation nerveuse la plus fréquente de la M.I. Avant que l'identification sérologique soit mise au point, divers auteurs, tels que Sprunt, Evans, Glanzmann et Gsell n'avaient pas hésité à classer ces atteintes méningées comme des manifestations neurologiques de la mononucléose infectieuse. Cette méningite lymphocytaire bénigne peut évoluer en l'absence de toute manifestation clinique : des ponctions lombaires systématiques au cours d'une mononucléose infectieuse typique peuvent permettre de déceler une lymphocytose du liquide céphalo-rachidien (méningite asymptomatique). D'autres fois, elle peut se révéler en dehors de toute symptomatologie classique de la M.I. et ne pourra être cataloguée quant à son étiologie que par les tests hématologiques qui démontreront une monolymphocytose caractéristique et par les épreuves sérologiques qui donneront une réaction de Paul et Bunnell positive dans le sang et, quelquefois, dans le liquide céphalo-rachidien.

Ainsi, dans toute méningite lymphocytaire bénigne, l'étiologie de la M.I. devra être recherchée.

Le substratum anatomo-pathologique de cette entité clinique est constitué par des amas lymphomonocytaires périvasculaires disséminés sur la pie-mère.

2.- Méningo-encéphalite.-

Cette forme est plus rare et beaucoup plus grave quant à son pronostic (Slade et Motto). Elle peut atteindre tous les segments du névraxe, réalisant une multitude de syndromes cliniques, fonction de la localisation des lésions. Les lésions se situent dans le névraxe à la périphérie des vaisseaux et sont constituées également par des manchons monolymphocytaires.

3.- Polyradiculo-nécrites réalisant le symptôme de Guillain-Barré.-

Le syndrome de Guillain-Barré n'a pas d'étiologie bien déterminée. Il semble qu'il puisse être réalisé par plusieurs agents étiologiques, dont l'un est celui de la M.I. Il conviendra donc toujours, en présence de manifestations nerveuses sensorio-motrices, avec dissociation albumino-cytologique dans le liquide céphalorachidien, de rechercher la réaction de Paul et Bunnell dans le sang et dans le L.C.R.

Les trois observations que nous reproduirons dans ce travail comme illustration des formes nerveuses de la M.I. concernent précisément ce type de manifestations.

4.- Névrites périphériques.-

Elles peuvent être associées à une M.I. typique : elles ne posent alors aucun problème de diagnostic. D'autres fois, elles peuvent se présenter isolément en l'absence de tout autre symptôme clinique : elles peuvent ainsi donner lieu à des recherches étiologiques intéressantes.

A noter que certaines paralysies faciales cataloguées "a frigore" relèvent d'une telle étiologie.

HEMATOLOGIE

L'image sanguine de la mononucléose n'est pas caractérisée par une modification des hématies et des plaquettes qui restent qualitativement et quantitativement normales. Les troubles de la crase sanguine sont exceptionnels. Les perturbations concernent essentiellement la morphologie et le nombre des leucocytes mononucléés. La leucocytose est habituellement modérée, entre 10.000 et 20.000 blancs. Il existe de rares formes leucopéniques. Les lymphocytes sont augmentés en nombre et s'y ajoutent des monocytes normaux et anormaux, (certains d'entre eux ont un noyau réniforme avec protoplasme basophile et halo incolore autour du noyau et ont reçu le nom de cellules de Pfeiffer, car ils sont considérés comme pathognomoniques de l'affection).

La lymphomonocytose doit atteindre 50 % pour que le diagnostic puisse être posé. Elle peut souvent dépasser cette norme et parvenir jusqu'à 90 %. Ce tableau hématologique peut se dessiner peu à peu au début de l'affection et ne devenir patent que vers le dixième jour.

DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

La réaction de Paul et Bunnell est basée sur la propriété du sérum des malades atteints de M.I., d'agglutiner les hématies de mouton à un taux de dilution élevé, grâce à la présence d'agglutinines hétérophiles. Pour que la réaction soit considérée comme positive, il faut que l'agglutination ait lieu pour une dilution de 1/80 à 1/160 au moins.

La positivité de la réaction de Paul-Bunnell ne peut être constatée en général qu'à partir du début de la 2ème semaine de l'affection, car, jusqu'alors, le taux des agglutinines sériques est insuffisant pour donner une réaction positive.

A noter que la réaction Paul-Bunnell peut et doit être recherchée dans le liquide céphalorachidien des malades atteints de la forme nerveuse de la M.I. Cependant, la positivité de cette réaction dans le L.C.R. est loin d'être la règle même dans les formes neurologiques les plus avérées de la M.I. : très souvent, cette réaction est absente. On peut la constater quelquefois en utilisant une grande quantité de liquide céphalorachidien et en diluant passablement les hématies de mouton qui font office d'antigène. Et même avec ces précautions, la positivité de la réaction n'est obtenue qu'à un taux de dilution très faible de l'ordre de 1/28 (Friedmann, Odland et Clevé).

Les anticorps (agglutinines) produits dans la M.I. ont, d'autre part, les caractères particuliers mis en évidence par les épreuves d'absorption pour les hématies de boeuf et le rein de cobaye cuit (Bailey, Stuart, etc.). Si la réaction de Paul-Bunnell est quasi spécifique de la M.I., elle comporte un aléa important : les malades traités par du sérum de cheval (ainsi les malades suspects de diphtérie), réalisent des anticorps qui agglutinent également les hématies de mouton. Ce pouvoir agglutinant est toutefois beaucoup moins puissant que ce -

lui qui découle des agglutinines hétérophiles de la M.I.

Afin de mettre hors de compte toute confusion résultant de la similitude des réactions entre malades atteints de M.I. et ceux traités par du sérum, on a recours aux réactions d'absorption que voici :

Les agglutinines de la M.I. sont absorbées par les hématies de boeuf, mais ne le peuvent être par le rein de cobaye, contrairement aux agglutinines de la sérothérapie qui, elles, sont absorbées par le rein de cobaye et non par les hématies de boeuf.

Cette réaction d'absorption couplée avec celle de Paul-Bunnell permet ainsi d'affirmer avec plus de certitude le diagnostic.

Ces propriétés sérologiques (Paul-Bunnell, et réaction d'absorption) constituent donc un des critères importants pour le diagnostic de la M.I. Elles peuvent se perpétuer durant des semaines, des mois et même durant plus d'une année (forme chronique de la M.I.).

COMPLICATIONS NERVEUSES DE LA M.I. RELEVANT DU

DOMAINE O.R.L.

Des atteintes nerveuses signalées dans la M.I. et pouvant relever du domaine O.R.L., nous n'avons noté dans la littérature que les paralysies faciales.

Des complications laryngées décrites jusqu'ici, nous n'avons relevé que l'oedème pharyngo-laryngé (notamment, oedème de la glotte), nécessitant parfois une trachéotomie d'urgence. Mais nous n'avons décelé qu'un cas de paralysie des cordes vocales.

Nous avons l'heur d'avoir à notre disposition deux observations de M.I. présentant un tableau neurologique complexe et révélant une paralysie des cordes vocales. Ce dernier caractère est tout à fait exceptionnel dans la M.I. : nos recherches dans la littérature ne nous ont pas permis d'identifier de cas semblable. C'est l'étude de ces deux cas qui fait l'objet principal de la présente thèse. Nous y avons adjoint, à titre de comparaison, un cas intéressant recueilli dans la littérature médicale récente.

Cas 1.-

Garçonnet de 6 ans $\frac{1}{2}$, entré à la clinique infantile le 23 septembre 1954 avec le diagnostic d'abcès rétropharyngien. Les anamnétiques ne révèlent rien de particulier jusqu'en 1950, quelques angines mises à part.

En 1952, une amygdalectomie et une adénotomie sont pratiquées.

Le 16 septembre 1954, l'enfant se sent peu bien : on lui fait garder le lit. Le 17 septembre, effervescence à 39 : un médecin consulté diagnostique une otite catarrhale et prescrit

des sulfamidés. Défervescence à 37,5°.

Le 23 septembre, nouvelle poussée de température à 38,7°. L'enfant est pris de vomissements, sa voix devient nasonnée; il est alors hospitalisé à la clinique infantile.

L'examen d'entrée donne le résultat suivant :
10.200 leucocytes avec 32 % de lymphocytes et 10 % de monocytes.

Une ponction lombaire révèle un liquide céphalo-rachidien limpide, hypertendu, contenant 176 lymphocytes par mm³; hyperalbuminorachie.

Un traitement à la pénicilline est instauré à raison de 500.000 U. par jour. Mais, dès le 24 septembre, la voix déjà modifiée devient de plus en plus nasonnée. Une dysphagie complète s'installe en même temps qu'apparaît une parésie faciale droite de type périphérique. Une parésie du voile du palais gauche semblait se dessiner.

Le 25 septembre, à la suite d'une dyspnée intense de type laryngé (cornage et tirage) et le trouble de plus en plus manifeste de la déglutition, une trachéotomie d'urgence est pratiquée. L'enfant est nourri dès lors au moyen d'une sonde oesophagienne, car, entretemps, une paralysie complète de l'hypopharynx est survenue. Un Babinsky gauche est également mis en évidence.

Le 27 septembre, la température tombe. La paralysie faciale droite régresse. Une radioscopie pulmonaire permet de constater l'excursion normale du diaphragme des deux côtés.

Le 5 octobre, on assiste à un nouvel épisode de l'affection : les adénopathies sous-maxillaires et latéro-cervicales deviennent soudainement énormes (cou proconsulaire).

S'y ajoutent d'autres adénopathies occipitales, axillaires, inguinales, etc. de consistance rénitente, non adhérente aux plans superficiel et profond et indolores à la palpation. Sialorrhée profuse.

Un examen du larynx permet de constater un blocage des deux cordes vocales en position paramédiane.

Le 7 octobre, de nouvelles analyses sanguines sont pratiquées : leucocytes : 16.500 avec 45 % de monocytes, dont 10% leucocytoïdes.

Examen chimique du sang : Cl. 99 mg./100 cc.
N. 144 mg./100 cc.
K. 4,7 mg./100 cc.
Ca. 7 mg./100 cc.
P. 3,15 mg./100 cc.
CO₂ 26,5 mg./100 cc.

Liquide céphalo-rachidien : 210 lymphocytes
Alb. 0,56
Sucre 0,6
Chlorure 7,3 gr. par litre.

On fait, alors, un diagnostic de M.I. avec complication neuro-méningée.

Le 10 octobre, les adénopathies sous-maxillaires sont redevenues énormes. Le signe de Kernig est très positif. La réaction de Paul et Bunnell, très positive dans le sang, est négative dans le L.C.R.

Le 12 octobre, la dysphagie régresse lentement et l'enfant, pour la première fois, peut avaler des liquides.

Le 19 octobre, les adénomégalies ont fortement diminué de volume, la dysphagie est près de s'éteindre.

Le 8 novembre, après avoir constaté la parfaite mobilité des cordes vocales à la laryngoscopie indirecte, on supprime la trachéotomie. L'électrocardiogramme reste constamment normal. On ne constate pas d'atteinte spinale.

En résumé, nous avons relaté l'observation d'un enfant atteint de M.I., avec méningo-polyradiculonévrite, dont une paralysie faciale droite et une paralysie de la neuvième paire droite et des nerfs récurrents des deux côtés. Cette observation présente le plus haut intérêt, puisqu'elle fait mention d'une paralysie des cordes vocales, fait qui n'avait jamais été observé jusqu'à ces tout derniers mois. Etant donné le polymorphisme extrême de la maladie, cette constatation clinique n'a rien d'extraordinaire en elle-même, mais elle n'avait jamais été relevée jusqu'ici.

Le diagnostic différentiel dans cette première observation portait essentiellement entre polyomyélite et M.I. Au début de l'affection, en l'absence d'un tableau sanguin caractéristique, le diagnostic de paralysie infantile avait été posé. Par la suite, l'installation d'un tableau clinique typique de la M.I. se surajoutant à des manifestations nerveuses a permis de

préciser le diagnostic de M.I. grâce à une image sanguine et à des tests sérologiques qui se sont révélés pathognomoniques de l'affection.

Dans ce cas, tous les critères pathognomoniques de la M.I. sont présents :

- a) le tableau clinique classique (angine avec polyadénopathie, température élevée),
- b) l'hémogramme (leucocytose à 16.500 avec 55 % de monolymphocytes),
- c) les réactions sérologiques de Paul et Bunnell positives dans le sang, mais négatives dans le liquide céphalo-rachidien (ce qui est très fréquent).

Le diagnostic de poliomyélite n'a pu être retenu, car le virus n'a jamais pu être identifié ni dans les selles ni dans le sang. De plus, la rapidité de l'involution des paralysies et la guérison sans séquelle des atteintes nerveuses parlent plutôt en faveur de M.I.

Enfin, la concomitance des symptômes classiques d'une M.I. est là pour nous orienter sur l'étiologie de l'affection.

Cas 2.-

Garçonnet de 5 ans. Après avoir séjourné en 1951 en Afrique noire, retourne en Haute-Savoie où il habite dans une localité proche de Genève. En 1953, il tombe brusquement malade : haute température et ictère sont les principaux symptômes de l'infection. Un médecin consulté découvre une splénomégalie et, à la radioscopie, des hyles augmentées de volume. Etant donné l'ictère, le praticien diagnostique une malaria et prescrit de fortes doses de plasmochine et de quinine (posologie notamment trop élevée pour le poids et l'âge du malade). L'état de l'enfant s'aggrave : une dysphagie apparaît, accompagnée de dysphonie avec crises répétées de suffocations. Cet état inquiétant détermine l'hospitalisation du malade à l'Hôpital Gourgas.

Les constatations de l'examen d'entrée font ressortir une sialorrhée avec stases salivaires dans l'hypopharynx, une splénomégalie, une légère hépatomégalie et un ictère marqué.

Examen du sang : Leucocytes : 4.600 avec 55 % de lympho.
15 % de mono.
26 % de polynucléaires
neutrophiles polysegmentés.

C'est donc dire qu'il existe une importante lymphomonocytose (71 %) qui pourrait faire songer à la M.I., mais à cette époque, le diagnostic ne fut pas retenu et les recherches complémentaires de ce fait n'ont pas été entreprises.

Globules rouges : 4.600.000
Hb : 90 %

Une ponction sternale révèle un grand nombre d'hérythroblastes basophiles.

Sédimentation : 5 - 44.

La P.L. montre une dissociation albumino-cytologique (cellules 2 à 3 - albumine 0,6) telle qu'on la rencontre dans le syndrome de Guillain-Barré.

Le traitement est instauré : il consiste en terramycine et en polyvitamines. Quatre semaines plus tard, le tableau clinique n'avait guère varié.

On retient le diagnostic de polyneuromyosite d'origine inconnue.

Quelques semaines plus tard, après qu'une légère amélioration se soit manifestée, l'enfant quitte l'hôpital pour rentrer chez lui. Il présente encore un stridor laryngé intermittent, des parésies des membres avec atrophies importantes des ceintures scapulaire et pelvienne. La démarche est très difficile (marche avec un très fort déhanchement bilatéral).

Pendant une année, la situation reste stationnaire. L'enfant n'est soumis à aucun traitement.

Une année après sa sortie de l'hôpital Gourgas, à la suite d'une nouvelle crise de suffocation très grave, l'enfant est hospitalisé à la clinique O.R.L. : une trachéotomie d'urgence est pratiquée, car la dyspnée se révélait de type laryngé.

A l'entrée : L'examen général montre une atrophie musculaire généralisée (atteignant essentiellement les membres et les ceintures scapulaire et pelvienne), une biopsie musculaire donne comme résultats histologiques une atrophie musculaire simple, probablement secondaire à une atteinte nerveuse. Il n'existe aucun élément en faveur d'une myopathie. L'examen des excitations électriques (faradiques) des muscles donne les résultats normaux.

Le squelette fait l'objet d'investigations radiologiques : celles-ci ne décèlent aucune anomalie.

A noter, enfin, une disparition complète des réflexes tendineux.

Un examen neurologique, pratiqué ultérieurement par les spécialistes donne comme conclusion : paralysie ascendante avec participation bulbaire. Les autres examens donnent les résultats suivants :

Coeur : Examen clinique et E.C.G. s.p.

Sang : Anémie hypochrome - constante, résistant au traitement - avec une Hb à 60 %

I.C. 0,75

Leucocytes : 6.500 dont 59 % de polysegmentés, 9 % non segmentés, 4 % d'éosinophiles, 0 % de basophiles, 26 % de lymphocytes et 2 % de mono-

Protéine totale : 6,4 mmg. % (N. 6,3 - 7,7 mmg. %)

Electrophorèse : albumine : 88 mmg. % (N. 50 - 55 mmg. %)

α_1 globulines : 7,5 mmg. % (N. 4 - 8 %)

α_2 globulines : 16 - 7 % (N. 8 - 12 %)

β globulines : 13 % (N. 11 - 14 %)

γ globulines : 51 % (N. 18 - 22 %)

globulines totales : 51 % (N. 45 - 50 %)

Ainsi, l'électrophorèse fait ressortir une élévation des taux des globulines, alors qu'à l'ordinaire, on relève une augmentation des α_2 glob. dans la M.I.

Dans les maladies chroniques inflammatoires, on voit souvent une forte diminution des serum albumine, alors que les serum globuline sont légèrement augmentés.

L'examen des électrolytes du sang donne les renseignements suivants :

Na : 3250 mmg. par litre (N. 1800 - 2300 mmg./l)

K : 189 mmg./l (N. 140 - 150 mmg./l)

Ca : 120 mmg./l (N. 90 - 120 mmg./l)

P : 41 mmg./l (N. 30 - 40 mmg./l)

Icterus index : 3

glycémie : 0,66

Les séro-réactions pour les leptospiroses, les salmonelles, les coxsakies A. et B., les différents types de virus de la poliomyélite se révèlent négatifs. Les réactions de Paul et Bunnell dans le sang et dans le L.C.R. donnent le même résultat.

L'analyse du L.C.R. se révèle absolument normale.

L'examen du larynx en laryngoscopie directe permet de constater une paralysie des cordes vocales qui sont bloquées en position paramédiale.

En laryngoscopie directe, sous narcose, on a pu constater que les cordes vocales étaient immobilisées en position cadavérique.

Des examens complémentaires ont pu préciser qu'il n'existait aucune atteinte de la Xème et XIème paire, puisque la chronaxie de ces deux nerfs s'est révélée normale des ddc.

Aucun élément neuro-végétatif n'a pu être mis à jour : le réflexe oculo-cardiaque a donné une tachycardie sinusale normale et l'on a pu neutraliser toute excitation vagale de l'estomac par l'atropine.

Des investigations encéphaliques (encéphalographie gazeuse et électroencéphalogramme) n'ont apporté aucun élément en faveur d'une atteinte cérébrale.

Evolution de ce cas : Les phénomènes infectieux aigus se sont rapidement amendés. Les muqueuses respiratoires - laryngées en particulier - ont repris un aspect normal. Par contre, les cordes vocales sont restées immobiles, en position paramédiane, ne laissant qu'un pertuis de 2 mm. de largeur. Ainsi, la trachéotomie n'a pu être levée et une opération de Rethy a été nécessaire. Celle-ci a permis ultérieurement la suppression de la trachéotomie.

L'atrophie musculaire généralisée a rétrocedé partiellement grâce à un traitement physiothérapique intense (massages, mobilisation sous l'eau, etc.) et l'enfant a pu quitter le service avec une musculature partiellement reconstituée.

Dans ce deuxième cas, nous nous sommes arrêtés au diagnostic de M.I., parce que, lors du premier épisode de l'affection, une formule sanguine caractérisée par une monolymphocytose avait été constatée. Les réactions sérologiques n'ayant pas été pratiquées alors, il a été impossible par la suite de vérifier la positivité de la réaction de Paul et Bunnell. Cependant,

il n'est pas rare de constater dans les M.I. avérées une réaction de Paul et Bunnell négative. (4).

Le diagnostic différentiel avec la poliomyélite surtout s'imposait. Les éléments suivants nous ont permis de l'écartier : le virus de la poliomyélite n'a jamais pu être identifié. La dissociation albumino-cytologique constatée dans le L.C.R. lors du premier épisode du processus morbide est pathognomonique d'un syndrome de Guillain-Barré, d'autant plus que le tableau clinique fait état d'une polyradiculonévrite.

L'étiologie du syndrome de Guillain-Barré est encore mal connue 1). A ces deux observations originales de la clinique O.R.L. de Genève, nous pouvons rapprocher une troisième observation recueillie dans la littérature sous le titre de "Guillain-Barré syndrome as a manifestation of infectious mononucleosis" (New England Journal of Medicine 254 - No 6 - février 1956, 279).

Les auteurs de cette communication (J.Q. Durfey et J.E. Allen) nous rapportent l'histoire d'un syndrome de Guillain-Barré typique dans lequel une réaction de Paul et Bunnell très positive dans le sang comme dans le liquide céphalo-rachidien a pu être mise en évidence.

Par contre, l'image sanguine n'a jamais été caractéristique de la M.I.

Voici résumée cette observation qui présente une multitude de points communs avec celles que nous avons précédemment relatées : une fillette de 4 ans présentait comme seul symptôme initial une faiblesse du bras gauche. Elle est mise en observation le 23 février 1955 au Cincinnati Children's Hospital.

L'examen d'entrée décrit un enfant en bon état de nutrition, mais présentant une diminution générale de la force musculaire particulièrement au niveau des segments cervicaux (tête tombante).

Tous les réflexes tendineux étaient absents.

L'examen de sang montre une leucocytose à 12.400 avec 93 % de neutrophiles et 7 % de lymphocytes seulement.

La ponction lombaire met en évidence une dissociation albuminocytologique : éléments normaux, mais 0,30 mgr. o/oo

- 1) Nous savons qu'elle peut relever quelquefois d'une M.I. Or, la formule sanguine est là pour nous attacher à cette étiologie.

d'albumine.

La radiographie du crâne ne présente aucune particularité.

Le 25 février, l'enfant est tachycardique et présente à deux reprises des convulsions. Un neurologue l'examine et constate une aréflexie complète, une diminution générale de la force musculaire surtout caractérisée au niveau des segments distaux et une diminution de l'excursion diaphragmatique.

Le lendemain, apparaissent deux symptômes inquiétants : de la dysphagie et une dysphonie, alors que la température monte à 39,8°.

L'enfant est transféré dans la division des contagieux du "Cincinnati General Hospital" avec le diagnostic de poliomyélite bulbospinale probable. Un nouvel examen pratiqué alors fait le point de la situation : il met en évidence une quadriplégie, une stase salivaire au niveau de l'hypopharynx et de l'oropharynx, une diminution de l'amplitude respiratoire et une hypoesthésie à la piqure particulièrement marquée au niveau de la région cervicale.

La respiration étant très défectueuse, une trachéotomie est pratiquée et la respiration artificielle installée.

Dès lors, une rétrocession progressive des paralysies s'amorce : elle débute par les extrémités inférieures, pour gagner lentement les extrémités supérieures.

Le 3 mars, une P.L. met en évidence une albuminorachie à 70 mgr. o/oo avec réaction de Paul et Bunnell positive à 1/1792 dans le sang, se retrouvant également dans le liquide céphalorachidien.

Les tests d'absorption au rein cuit de cobaye et aux hématies de boeuf permettent de confirmer la valeur de cette réaction avec agglutinines hétérophiles.

Cependant, pendant toute la durée de l'affection, la formule sanguine ne montra ni monolymphocytose, ni lymphocytes atypiques.

Un test au bleu de méthylène pour toxoplasmose réalisé à l'Université d'Ohio est négatif.

Lorsque la rétrocession des symptômes est avérée, l'on procède à une décanulation qui est réalisée sans incidents.

L'enfant est retransféré au Children's Reconvalescent Home et trois mois après le début de l'affection, il est com-

plètement guéri - sans présenter une quelconque séquelle.

Cette observation est à rapprocher des deux précédentes : elle est caractérisée par des manifestations neurologiques d'une gravité exceptionnelle qui, cependant, guérissent toutes après quelques semaines d'évolution. Ces manifestations comportent une paralysie pharyngée, une paralysie des cordes vocales et des atteintes motrices des membres.

Dans les deux premières observations, une monolymphocytose sanguine a pu être mise à jour ; dans la première et la troisième, une réaction de Paul et Bunnell s'est révélée fortement positive.

RESUME ET CONCLUSION

La littérature médicale nous offre une image des plus variées de la M.I. Les principaux éléments du diagnostic sont : l'angine, la polyadénopathie et l'image sanguine.

Une formule sanguine et, ultérieurement, une réaction sérologique sont nécessaires pour ce diagnostic.

L'affection évolue spontanément vers la guérison dans la plupart des cas. Des formes chroniques ont cependant été décrites (Isaacs).

Parfois, l'affection se complique de manifestations viscérales (foie, poumons, reins, cerveau). L'affection est alors dite "atypique" : elle prend un cours plus sérieux. Son pronostic est moins bénin. Des issues mortelles ont été signalées.

Parmi ces formes compliquées, les manifestations nerveuses de la M.I. se situant dans le domaine O.R.L. ont particulièrement retenu notre attention.

Nos observations illustrent la gravité de ces syndromes neurologiques. Elles démontrent que, parfois, la M.I. peut prendre un cours extrêmement sévère et donner une image des plus complexes.

La recherche de l'étiologie n'est pas toujours aisée : elle nécessite des examens patients et réitérés.

Souvent, dans les formes neurologiques de la M.I., tous les critères pathognomoniques de l'affection, soit image sanguine, tests sérologiques dans le sang et dans le L.C.R. ne se retrouvent pas au complet. Cependant, le contexte clinique permet dans ces cas de préciser l'étiologie.

Nous savons qu'un grand nombre d'affections neurologiques restent obscures quant à leur étiologie. Citons, pour exemple, le syndrome de Guillain-Barré : l'agent responsable de cette affection n'a jamais pu être identifié.

La découverte d'anticorps hétérophiles pathogénomiques de la M.I. dans le sang et quelquefois dans le L.C.R. de malades atteints de syndrome de Guillain-Barré a permis de préciser l'étiologie de ce syndrome.

Il a été démontré, en effet, que la M.I. peut en être la cause. Mais d'autres agents, probablement viraux aussi, semblent être à même de le réaliser.

La méningite lymphocytaire, considérée autrefois comme une entité nosologique, tend de plus en plus à se démembrer. Toute une série d'étiologies ont pu être mises à jour : la Tbc., la leptospirose et, enfin, la M.I.

Il est même possible que la M.I. elle-même ne soit qu'un syndrome relevant de plusieurs étiologies, de plusieurs agents viraux. De nombreux auteurs soutiennent cette opinion ; certains de ces virus à affinités viscérales entraîneraient des atteintes pulmonaires, rénales, cardiaques, d'autres enfin, atropisme nerveux, donneraient des formes neurologiques de la M.I.

La parenté entre certains syndromes neurologiques de la M.I. et la poliomyélite soulève, d'autre part, le problème de la parenté virale. Mais l'état actuel de nos connaissances ne permet pas encore de vérifier cette hypothèse.

Les observations cliniques que nous avons relatées de paralysies pharyngo-laryngées provoquées par la M.I. sont pour le moment très rares. De tels syndromes neurologiques posent le problème délicat du diagnostic différentiel entre la poliomyélite et M.I. Ce problème exige une observation clinique méticuleuse et des recherches de laboratoire bien conduites.

BIBLIOGRAPHIE

- Berberich, Walter F. et Thomas, Frank H. - Infectious mononucleosis. Nav. Med. Bull. Wash. 49 - 271-276, mars-avril 1949.
- Bercel, N.A. - Mononucléose infectieuse, encéphalite et épilepsie. Am. J. Med. Sc. 224, 667-673, 1952.
- Bernstein, Th. C. et Wolff, H.G. - L'atteinte du système nerveux dans la mononucléose infectieuse. Ann. Int. Med., nov. 1950, 33, No 5, 1120-1138.
- Bickel, G., Mach, R.S., Della Santa, R. et Ducommun, P. - Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse. Schweiz. Med. Wschr. 25 sept. 1948, 78, No 38, 938-941, 1 fig. (Bibliogr.).
- Chevallier, P., Danel, P. et Umdenstock, R. - Un cas d'adénolymphoïdite bénigne (mononucléose infectieuse) chez une jeune fille atteinte depuis longtemps de pharyngite à répétition et d'adénopathies cervicales. Examen anatomique d'un ganglion inguinal. Sang. 1942-1943, No 9, 574-577.
- Creaturo, N.E. - Mononucléose infectieuse et polynévrite (syndrome de Guillain-Barré). Relation d'un cas de diplégie faciale traitée par le BAL - J. Am. Med. Ass. 1950, 143, 234-236 (bibliogr.).
- Crosnier, R., Jarniou, P., Pedoya, C. et Costevec, A. - Considérations sur la mononucléose infectieuse - Discussion sur l'entité - Les formes cliniques atypiques. Sem. Hôp. Paris. 30 sept. 1950, 26, No 72, 3776-3781.

- Crosnier, R., Jarniou, P., Pedoya, C. et Costevet, A.- Remarques sur 18 cas de mononucléose infectieuse. Sem. Hôp. Paris. 30 nov. 1950, 26, No 88, 4552-4555.
- Crowther, J.S.- Fièvre glandulaire avec complications neurologiques. Brit. Med. J. 29 sept. 1951, No 4734, 775-777.
- Davidson, Isreal.- Serologic diagnosis of infectious mononucleosis. Jama - 108, 289-294, 23 janv. 1937.
- Dolgopoul, V. et Husson, G.- Mononucléose infectieuse avec complications neurologiques : relation d'un cas mortel. Arch. int. Med. fév. 1949, 83, No 2, 179-196, 9 fig.
- Durfey, J.Q. et Allen, J.E.- The Guillain-Barré syndrome as a manifestation of infectious mononucleosis. New England Journal Med. vol. 254, No 6, 9 fév. 1956.
- Epstein, S.H. et Dameshek, William.-Involvement of the central nervous system in a case of glandular fever. New Eng. J. Med. 205 : 1238-1241, 24 déc. 1931.
- Evans, A.S. et Robinton, E.D.- Etude épidémiologique de la mononucléose infectieuse dans un collège du New England. New England J. Med., 30 mars 1950, 242, No 13, 492-496, 2 fig. (bibliogr.).
- Field, W.W.- Infectious Mononucleosis with severe central nervous system involvement. Am. J. Med. 4 : 154-157, jan. 1948.
- Freeman, M.J., Odland, L.T. et Cleve, E.A.- Mononucléose infectieuse avec atteinte diffuse du système nerveux. Arch. Neurol. Psych., janv. 1953, 69, No 1, 49-54, 2 fig. (Bibliogr.).
- Garvin, J.S.- Mononucléose infectieuse avec syndrome de Guillain-Barré. Relation d'un cas. J. Am. Med. Ass., 24 janv. 1953, 151, No 4, 293-294.
- Geliebter, S.- Mononucléose infectieuse aiguë compliquée d'encéphalomyélite. Lancet, nov. 1946, 251, No 6430, 753-754 (Bibliogr.).
- Goldthwait, D.A. et Eliot, J.W.- Les aspects confus de la mononucléose infectieuse. Am. J. Med. Sc., mars 1951, 221, No 3, 264-269, 1 fig. (Bibliogr.).

Hoyne, R.M.- L'atteinte du système nerveux central dans la mononucléose infectieuse : relation d'un cas avec ataxie et nystagmus. Arch. Neurol. Psych., av. 1950, 63, No 4, 606-610.

Johansen, A.H.- Acta Med. Scand. 76 269 - serous meningitis and infectious mononucleosis (1931).

Kalmansohn, R.B., Conte, N.F. et Cavalieri, R.J.- Le coma dans la mononucléose infectieuse. New England J. Med., 1er janv. 1953, 248, No 1, 12-14 (Bibliogr.).

Karpinski, F.R., Jr.- Manifestations neurologiques de la mononucléose infectieuse chez l'enfant. Pediatrics, sept. 1952, 10, No 3, 265-270 (Bibliogr.).

Leibowitz, S.- La mononucléose infectieuse. New York State J. Med. oct. 1954, 54, No 19, 2711-2716 (Bibliogr.).

Librach, I.M.- Un cas de fièvre glandulaire avec complications cérébrales. Brit. Med. J., 3 mai 1952, No 4765, 956-957 (Bibliogr.).

Paige, B.F.- Infectious mononucleosis. Canadian Med. Ass. Journal. 62 : 173-176, fév. 1950.

Rafty, M., Schumacher, E.E. jr, Grain, G.O. et Quinn, E.L.- Mononucléose infectieuse et syndrome de Guillain-Barré. Arch. Int. Med., fév. 1954, 93, No 2, 246-253 (Bibliogr.).

Schubert, S., Collee, J.G. et Smith, B.J.- La mononucléose infectieuse, syndrome ou maladie ? Brit. Med. J., 20 mars 1954, No 4863, 671-675.

Sohier, R.- La "mononucléose infectieuse" adénolymphoïdite spécifique. Essai nosographique sur les mononucléoses et monocytoses infectieuses bénignes. Presse méd. 21 nov. 1942, No 50, 706-707.

Stevens, J.E., Bayrd, E.D. et Heck, F.J.- La mononucléose. Etude de 210 cas sporadiques. Am. J. Med., août 1951, 11, No 2, 202-208, 7 fig. (Bibliogr.).

Tidy, H.- La mononucléose infectieuse. Blood, août 1948, 3, No 8, 823-829 (Bibliogr.).

Walsh, F.C., Poser, Ch.M. et Carter, S.- Encéphalite due à une mononucléose infectieuse. Pediatrics, juin 1954, 13, No 6, 536-543 (Bibliogr.).

Read, J.T. et Helwig, F.C.- Arch. Int. Med. 75, 376 (1945).

Slade, J.R.- Involvement of the central nervous system in infectious mononucleosis. Ann. Int. Med. 33, 1120-1138, nov. 1950.

Schubert, S., Collee, J.M. et Smith, B.I.- Infectious mononucleosis. Brit. Med. J. 1954, 1 : 671-675.

Infectious mononucleosis with neurologic manifestations. Proc. Mayo Clinic, 26, 313-319, août 1951.

Vivel, O.- Kinderarzt Praxis, 20, 437 (1952).
2Bl Hals-usw. Heilk. 48, 85 (1953).

